

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.030.01 ПРИ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
аттестационное дело N _____
решение диссертационного совета от 14.10.2021 г. № 4

о присуждении Тобоевой Маргарите Хетаговне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза» по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 1.5.7 – Генетика принята к защите 06.08.2021 г. (протокол №7) диссертационным советом 21.1.030.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2), утверждённым приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель, Тобоева Маргарита Хетаговна, 1990 года рождения, в 2015 году с отличием окончила ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» по специальности «Лечебное дело». С 2015 по 2016 гг обучалась в интернатуре по специальности «Хирургия» на базе кафедры хирургических болезней №3 ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия». С 2016 по 2018 гг проходила ординатуру по специальности «Колопроктология» в ФГБОУ ДПО РМАНПО (на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России). С 2018 г проходила обучение в аспирантуре по специальности «Хирургия» на базе отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Научные руководители - доктор медицинских наук Фролов Сергей Алексеевич; доктор медицинских наук Цуканов Алексей Сергеевич.

За время прохождения аспирантуры подготовила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза».

Диссертация выполнена на базе отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Фролов Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Цуканов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Шановальянц Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Акуленко Лариса Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, Климашевичем Александром Владимировичем, отметила, что диссертация Тобоевой М.Х. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – создание алгоритма диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9, установленного Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями и дополнениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 31.04.2016 года, №748 от

02.08.2016 года, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 1.5.7 – Генетика.

Соискатель имеет 6 научных работ по теме диссертации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Основные положения работы доложены и обсуждены на 3 научно-практических конференциях. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Пикунов Д.Ю. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшения результатов лечения/ Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, А.С. Цуканов// Альманах клинической медицины. - 2018; №1(46). С.16 - 22.
2. Цуканов А.С. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и sporadических полипов толстой кишки/ А.С. Цуканов, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018; № 6(28). С.51 - 57.
3. Тобоева М.Х. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки/ М.Х. Тобоева, Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, А.С. Цуканов// Терапевтический архив. – 2019; №3(91). С.97-100.
4. Цуканов А.С. Трудности диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки (клинический случай)/ А.С. Цуканов, Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, А.М. Кузьминов, О.А. Майновская, В.Н. Кашников, В.П. Шубин// Колопроктология. – 2020; №1(19). С.107-116.
5. Цуканов А.С. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике/ А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.Ю. Пикунов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, А.М. Кузьминов, А.А. Баринев, В.П. Шубин// Медицинская генетика. – 2020; №6(19). С.58-59.
6. Тобоева М.Х. Клинико-генетические особенности *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции/ М.Х. Тобоева, Д.Ю. Пикунов, А.С. Цуканов, С.А. Фролов// Вопросы онкологии. – 2020; №6(66). С.673-678.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва.

официального оппонента Шаповальянца С.Г., где отмечено, что в представленной диссертации на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая важное значение, как для хирургии, так и для генетики. Достоверность и обоснованность научной работы определяется достаточной выборкой пациентов, адекватными задачами исследования и выбором клинико-лабораторных и инструментальных методик. Корректно проведена статистическая обработка материала. Выводы и практические

рекомендации соответствуют поставленным задачам и материалам исследования. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

1) *официального оппонента* Акуленко Л.В., где говорится, положения, сформулированные в диссертационной работе и выносимые на защиту, являются научно обоснованными, что обусловлено адекватно поставленной целью и задачами исследования, репрезентативной выборкой пациентов, использованием современных молекулярно-генетических и статистических методов исследования, что позволяет оценить достоверность полученных результатов. В работе получены значимые результаты, на основании которых сформулированы обоснованные выводы и практических рекомендации. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

2) *ведущей организации*, где отмечено, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – создание алгоритма диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

3) *на автореферат* поступил отзыв заведующего лабораторией онковирусологии, доктора биологических наук **Литвякова Николая Васильевича** из ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». В отзыве на автореферат отмечается, что выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, материалам исследования и обоснованы. Отмечено, что достоверность и обоснованность научной работы определяется достаточной выборкой пациентов, адекватными задачами исследования и выбором клинико-лабораторных и инструментальных методик и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами в области хирургии и генетики, в том числе имеют большой опыт лечения больных с хирургическими, онкологическими и наследственными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и внесли большой вклад в развитие этой области медицинской науки, а также наличием у них публикаций по профилю представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она является одним из ведущих научно-исследовательских учреждений, занимающихся изучением проблем лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано наличие клинико-генетических особенностей российских пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом;

доказана возможность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом при условии постоянного динамического наблюдения;

создан алгоритм диагностики, лечения и мониторинга пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:

Благодаря проведенному исследованию, впервые описаны клинико-генетические особенности течения *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции, а также разработан оптимальный алгоритм диагностики МАП, описан спектр патогенных мутаций в гене *MutYH* у российских пациентов и особенности клинической картины у больных с моноаллельными *MutYH*-мутациями, предложена методика клинического мониторинга пациентов с МАП и оптимальный объем хирургического вмешательства для данной категории пациентов.

Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- Основными молекулярно-генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции стали: более низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, которая составила 28% и 17%, а также высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H, выявленная в 15% и 13% соответственно, что говорит о необходимости начинать ДНК-диагностику при подозрении МАП с этих 4 мутаций. Найдено 2 ранее не описанных варианта мутаций в гене *MutYH*: миссенс-мутация p.R293P, а также делеция c.903delA.
- Медиана числа полипов у пациентов российской популяции составила 48 (22-420), при этом характерной особенностью стало их равномерное распределение во всех

отделах толстой кишки, которое встретилось в 75% (18/24) случаев. Колоректальный рак был диагностирован у 58% (14/24) пациентов. Медиана возраста диагностики *MutYH*-ассоциированного полипоза без КРР составила 38 (19–50) лет, а медиана возраста выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет.

- данным метаанализа клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который протекает не агрессивно. Данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

теория согласуется с опубликованными в мировой литературе материалами по теме диссертации;

идея создания алгоритма диагностики, мониторинга и лечения пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом обусловлена тем, что несмотря на почти 20-летнюю историю существования данного заболевания, до настоящего времени нет четких клинико-диагностических критериев для данной категории пациентов. Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации обоснованы результатами анализа достаточного числа клинических наблюдений;

использованы объективные методы инструментальной диагностики;

установлено качественное и количественное соответствие результатов автора с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертационного исследования;

использованы современные методики сбора, хранения и обработки информации, обоснован подбор единиц наблюдения, критерии включения в исследование;

применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Личный вклад соискателя. Автором проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. Кроме того, выполнялось обследование пациентов, включенных в работу: изучены анамнестические данные, клинические проявления, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, проанализированы данные семейного анамнеза, составлены родословные. Кроме того, выполнялся математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования. Соискателем проведен систематический обзор и метаанализ данных литературы,

посвященной хирургическому лечению пациентов с MutYH-ассоциированным полипозом. Были подготовлены 6 публикаций в журналах, а также сделаны доклады на конференциях. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Диссертация Тобоевой Маргариты Хетаговны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 14 октября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Тобоевой М.Х. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.9 – Хирургия «медицинские науки» и 3 доктора наук по специальности 1.5.7 – Генетика «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за - 17 , против - 0 , недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.

Юрий Анатольевич Шельгин

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Евгений Сергеевич Суворегин

14 октября 2021 г.

